

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Professor Dr. F. H. Dost)

Der Einfluß von Phenobarbital auf die Kinetik von
L-Tryptophan beim Kind

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Helmut Schmidt
aus Rödgen/Gießen

Gießen 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545921_0008

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Professor Dr. F. H. Dost)

Der Einfluß von Phenobarbital auf die Kinetik von
L-Tryptophan beim Kind

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Helmut Schmidt
aus Rödgen/Gießen

Gießen 1970

Dekan: Professor Dr. E. Habermann

Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Tolckmitt

Korreferent: Professor Dr. L. Róka



Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung und Fragestellung	1
2.	Methodik	3
2.1.	Zur Untersuchung herangezogene Kinder	3
2.2.	Durchführung der Belastungsuntersuchungen	3
2.2.1.	Phenobarbitalkollektiv I	4
2.2.2.	Phenobarbitalkollektiv II	4
2.2.3.	Normalkollektiv	4
2.2.4.	Kapilläre Blutentnahme	4
2.3.	Bestimmung von freiem L-Tryptophan im Serum	5
2.3.1.	Prinzip der Methode	5
2.3.2.	Reagentien	5
2.3.3.	Fällungsansatz	5
2.3.4.	Bestimmungsansatz	6
2.3.5.	Eichkurve	6
2.4.	Auswertung der nach L-Tryptophan- Belastung erhaltenen Kurven	8
2.4.1.	Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit und der Eliminationskonstanten	8
2.4.2.	Bestimmung des Verteilungsvolumens	9
2.4.3.	Bestimmung von Pool und Transfer	10
3.	Ergebnisse	11
3.1.	Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan	11
3.2.	Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan in Abhängigkeit von Dosis und Zeit	12
3.2.1.	Normalkollektiv	12

3.2.2.	Einfluß unterschiedlicher L-Tryptophan-Dosen auf die Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan	13
3.3.	Einfluß von Phenobarbital auf die Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan	14
3.3.1.	Untersuchungen bei fünf-tägiger Phenobarbitalgabe (Phenobarbitalkollektiv I)	14
3.3.2.	Untersuchungen bei sieben-tägiger Phenobarbitalgabe (Phenobarbitalkollektiv II)	18
3.3.3.	Verlaufsuntersuchung über 15 Tage bei zehn-tägiger Phenobarbitalgabe	19
3.4.	Einfluß von Phenobarbital auf Verteilungsvolumen, Pool und Transfer von L-Tryptophan	20
3.4.1.	Untersuchungen bei fünf-tägiger Phenobarbitalgabe (Phenobarbitalkollektiv I)	20
3.4.2.	Untersuchungen bei sieben-tägiger Phenobarbitalgabe (Phenobarbitalkollektiv II)	25
4.	Diskussion	26
5.	Zusammenfassung	33
6.	Literatur	34

1. Einführung und Fragestellung

Untersuchungen über den Einfluß von Phenobarbital auf den Protein- und Nukleinsäurestoffwechsel liegen vor allem von CONNEY et al. (1), JONDORF et al. (23), KATO, LOEB, GELBOIN (25) und KUNZ et al. (33) vor.

Danach erhöhen im Tierversuch polyzyklische Kohlenwasserstoffe und verschiedene Pharmaka wie Barbiturate, Phenylbutazon, Chlorpromazin und Nikethamid das Lebergewicht, den Eiweißgehalt der Leber und die Aktivität oxidierender und konjugierender mikrosomaler Enzyme (7,10). Auch die Aktivität einzelner mitochondrialer und zytoplasmatischer Leberenzyme steigt nach Zufuhr verschiedener Fremdstoffe an (39). Unser Interesse gilt speziell der Tryptophan-pyrrolase, einem der ersten Enzyme, für das sowohl eine Substratinduktion, wie auch eine glucocorticoidabhängige Induktion im Tierversuch nachgewiesen werden konnte (6,27,29,49).

Durch die Untersuchungen von TOLCKMITT (50), der nach Gabe von Cortison beim Säugling eine auffallende Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit für L-Tryptophan fand, dürfte eine Induktion der Tryptophan-pyrrolase auch beim Menschen wahrscheinlich sein.

Ob auch Phenobarbital einen Einfluß auf den L-Tryptophan-Stoffwechsel beim Kind besitzt, soll hier untersucht werden. Unser Bestreben geht dahin, mögliche Veränderungen im L-Tryptophan-Stoffwechsel mit Hilfe von L-Tryptophan-Belastungsuntersuchungen auch in vivo zu erfassen.

Mit dem von DOST (12,13) angegebenen Verfahren sind wir in der Lage, allein durch Analyse der Blutspiegelkurve einer

aktiv am Stoffwechsel teilnehmenden Substanz Aussagen über ihre Verteilung, Elimination, ihren Transfer und Pool zu machen, ohne radioaktiv markierte Substanzen verwenden zu müssen.

2. Methodik

2. 1. Zur Untersuchung herangezogene Kinder

Die Untersuchungen wurden an 42 Kindern zwischen dem ersten und elften Lebensjahr durchgeführt, die eine leichte Erkrankung durchgemacht hatten. Nach einer schweren Erkrankung genesende Kinder sowie Kinder mit Nieren- und Lebererkrankungen wurden nicht in die Versuchsreihe miteinbezogen.

2. 2. Durchführung der Belastungsuntersuchungen mit L-Tryptophan

Die Kinder erhielten die letzte reguläre Mahlzeit zwischen 18.00 und 19.00 Uhr am Abend vor der Belastung. Zwischen 8.00 und 9.00 Uhr wurde die "Nüchternblutprobe" entnommen. Darauf erfolgte die intravenöse Injektion einer einprozentigen Tryptophanlösung¹⁾ in einer Dosierung von 25 mg L-Tryptophan je kg Körpergewicht. Die Injektionsdauer betrug drei bis vier Minuten, dabei wurde auf eine gleichmäßige Injektionsgeschwindigkeit geachtet. 20 Minuten nach der Injektion erfolgte die erste Blutentnahme, vier weitere Blutentnahmen folgten im Abstand von jeweils 15 Minuten. Einem Normalkollektiv stellten wir zwei Kollektive gegenüber, denen Phenobarbital in einer Dosierung von 0,1 g pro Tag (Kinder unter fünf Jahre) und 0,2 g Phenobarbital pro Tag (Kinder über fünf Jahre) abends in Form von Tabletten verabreicht wurden. Am Morgen vor und nach der Phenobarbitalgabe erfolgten jeweils die L-Tryptophan-Belastungsuntersuchungen in der angegebenen Weise.

1) Fa.Fresenius, Bad Homburg v.d.H.

2. 2. 1. Phenobarbitalkollektiv I

Kinder dieses Kollektivs erhielten nach einer L-Tryptophan-Belastung, deren Kurve als Bezugsgröße diente, für eine Dauer von fünf Tagen Phenobarbital. Nach einem Intervall von zwei weiteren Tagen ohne Phenobarbitalgabe erfolgte am siebten Tag die zweite L-Tryptophan-Belastung.

2. 2. 2. Phenobarbitalkollektiv II

Kindern dieses Kollektivs wurde nach einer einleitenden L-Tryptophan-Belastung Phenobarbital über einen Zeitraum von sieben Tagen gegeben. Unmittelbar am Morgen nach der letzten Gabe wurde die zweite L-Tryptophan-Belastung durchgeführt.

Der Zeitraum zwischen erster und zweiter L-Tryptophan-Belastung war also bei beiden Kollektiven der gleiche, sie unterschieden sich nur in der Dauer der Phenobarbitalgabe.

2. 2. 3. Normalkollektiv

Kinder dieses Kollektivs dienten zum Vergleich für die Phenobarbitalkollektive. Bei diesen Kindern wurden je zwei Belastungsuntersuchungen mit der gleichen L-Tryptophan-Dosis im Abstand von fünf Tagen durchgeführt.

2. 2. 4. Kapilläre Blutentnahme

Das Blut wurde nach Einstich einer Lanzette aus der Fingerbeere des Kindes gewonnen und in Reaktionsröhrchen¹⁾ aufgefangen. Die in ein bis zwei Minuten ausfließende Blutmenge von 0,5 ml war für eine L-Tryptophan Doppelbestimmung ausreichend.

1) Fa. Beckmann, München

2. 3. Bestimmung von freiem L-Tryptophan im Serum

Die Bestimmung des L-Tryptophan im Serum erfolgte nach der Methode von SPIES und CHAMBERS (48) in der Modifikation von TOLCKMITT im Mikroliterverfahren (50).

2. 3. 1. Prinzip der Methode

L-Tryptophan und p-Dimethylaminobenzaldehyd bilden ein farbloses Kondensationsprodukt, von SPIES und CHAMBERS Reaktion I genannt. In Reaktion II erfolgt die Blaufärbung dieses Komplexes durch Oxidation mit NaNO_2 .

Durch die Modifikation nach TOLCKMITT (50) erreicht man im Mikroliterverfahren eine Kapazitätserweiterung der Methode um durchschnittlich 150 %.

2. 3. 2. Reagentien:¹⁾

- | | | |
|----|--------|---|
| 1) | 12,5 % | Trichloressigsäure (TCE) |
| 2) | 30 n | H_2SO_4 |
| 3) | 3 % | p-Dimethylaminobenzaldehyd
in 2 n H_2SO_4 , frisch angesetzt |
| 4) | 0,04 % | NaNO_2 , frisch angesetzt |

2. 3. 3. Fällungsansatz

Die einzelnen Blutproben wurden fünf Minuten bei 15 000 UpM zentrifugiert. 0,1 ml des Serums wurden abpipettiert, mit 0,1 ml aqua dest. verdünnt und mit 0,2 ml 12,5 % TCE gefällt. Nach 30 Minuten wurde der Niederschlag bei 15 000 UpM abzentrifugiert, der klare Überstand dekantiert und 0,2 ml zur Bestimmung abpipettiert.

¹⁾ Fa.Merck, Darmstadt

2. 3. 4. Bestimmungsansatz

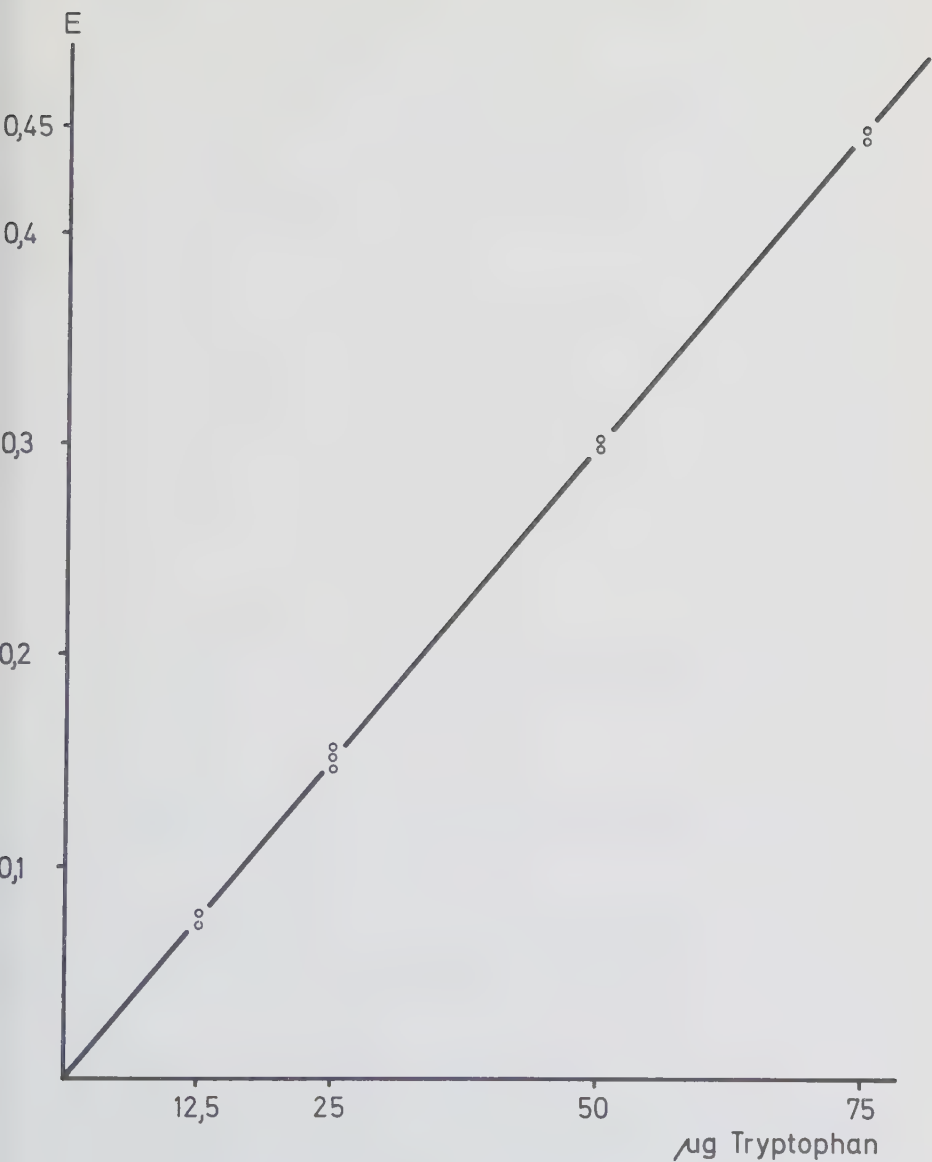
0,5 ml 30 n H_2SO_4 wurden mit 0,1 ml p-Dimethylaminobenzaldehyd (3) versetzt und geschüttelt. Dazu wurden tropfenweise 0,2 ml des TCE Zentrifugates zugegeben und durchmischt. Nach einstündiger Inkubation im Dunkeln bei 20°C im Wasserbad wurde zur Oxidation dann 0,01 ml NaNO_2 (4) zugesetzt. Nach einer halben Stunde erfolgte mit Abschluß des Oxidationsprozesses die Messung der Extinktion der blaugefärbten Lösung im Photometer "Eppendorf" bei 578 nm in der Mikrokuvette von 10 mm Schichtdicke gegen Wasser.

2. 3. 5. Eichkurve

0,1 ml Serum wurden 0,1 ml einer L-Tryptophan-Verdünnungsreihe (von 25 - 150 μg L-Tryptophan pro ml) zugesetzt und mit 0,2 ml 12,5 % TCE gefällt. 0,2 ml des Überstandes dienten der Bestimmung.

Die erhaltenen Extinktionen wurden nach Abzug des Serum-Leerwertes gegen die zugehörigen L-Tryptophan-Konzentrationen abgetragen (Abb.1)

Abb.1: Eichkurve zur L-Tryptophan-Bestimmung



nen Kurven

2. 4. 1. Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit und der Eliminationskonstanten

Wie unsere Ergebnisse zeigen, folgen die nach intravenöser Belastung gewonnenen Eliminationskurven der Exponentialfunktion

$$y = y_0 - y^* \cdot e^{-k_2 \cdot t}$$

Hierbei bedeutet y den Konzentrationsabfall im Serum, y_0 die Konzentration des Blutspiegels bei bestehendem Diffusionsgleichgewicht zur Zeit $t = 0$, y^* die Konzentration des Nüchternblutspiegels, d.h. die Serumkonzentration des L-Tryptophan im "steady state" vor der Belastung, k_2 die Eliminationskonstante.

Somit ergibt sich für die Berechnung der Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) die Beziehung

$$\text{EHWZ} = \frac{\ln 2}{k_2}$$

k_2 läßt sich als Regressionskoeffizient aus den gemessenen L-Tryptophan-Konzentrationen der Belastung nach DOST

$$k_2 = \frac{\sum t_i \cdot \ln(y_i - y^*) - \overline{\ln(y_i - y^*)} \cdot \sum t_i}{\sum t_i^2 - \bar{t}_i \sum t_i}$$

berechnen (13).

Hierbei sind t_i die Zeitabstände der Blutentnahmen, y^* die L-Tryptophan-Konzentration im "Nüchtern-Serum", und y_i die L-Tryptophan-Konzentrationen zum jeweiligen Zeitpunkt der Blutentnahme.

k_2 wurde in unseren Versuchen immer dann nach obiger Formel bestimmt, wenn die graphische Ermittlung der EHWZ keine genügende Genauigkeit ergab.

Die von uns sonst verwandte einfachere graphische Bestimmung beruht darauf, daß Exponentialfunktionen in einem einseitig logarithmischen Koordinatensystem eine Gerade ergeben.

Man trägt also die gemessenen L-Tryptophan-Konzentrationen nach Abzug von y^* auf der logarithmisch unterteilten Ordinate, die zugehörigen Blutentnahmezeiten auf der linear unterteilten Abszisse auf und erhält so vom Zeitpunkt des Diffusionsgleichgewichts eine fallende Gerade.

Dieses Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut- und Gewebespiegel für L-Tryptophan trat bei einer Injektionsdauer von vier Minuten schon nach zwölf Minuten auf (50).

Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Ordinate entspricht einer fiktiven L-Tryptophan-Konzentration, die dann resultieren würde, wenn schon zum Zeitpunkt $t = 0$ Diffusionsgleichgewicht bestünde (13).

Aus dieser Geraden läßt sich die Eliminationshalbwertszeit ablesen.

2. 4. 2. Bestimmung des Verteilungsvolumens

Das Verteilungsvolumen (V) ergibt sich aus

$$V = \frac{D}{y_0 - y^*} \cdot \frac{\left[\frac{\text{mg}}{\text{l}} \right]}{\left[\frac{\text{mg}}{\text{l}} \right]}$$

wobei D die injizierte L-Tryptophan-Dosis bedeutet. Bezieht man das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht, so erhält

man den Distributionskoeffizienten Δ' , ausgedrückt in ml pro g oder l pro kg.

2. 4. 3. Bestimmung von Pool und Transfer

Der Pool (Pl) errechnet sich aus

$$Pl = V \cdot y \cdot \frac{(n.l.n.E)}{(ml)}$$

während der Transfer (Tf) sich aus

$$Tf = Pl \cdot k_2(mg.h)$$

ergibt.

3. Ergebnisse

3.1. Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan

In Tab.1 sind die Eliminationshalbwertszeiten (EHWZ) von gesunden Kindern wiedergegeben.

Tab.1

Eliminationshalbwertszeiten nach i.v.Gabe von L-Tryptophan bei gesunden Kindern

Alters- gruppe	1.-3.Jahr	4.-6.Jahr	7.-11.Jahr
	EHWZ (min)	EHWZ (min)	EHWZ (min)
	41	50	55
	44	48	43
	42	43	60
	43	48	36
	50	69	86
	57	50	52
	44	62	47
	56	61	43
	39		63
	62		67
	67		67
	48		
	54		
	47		
	50		
	87		
	40		
	61		
	57		
	37		
	39		
	46		
	107		

Tab.1 (Fortsetzung)

Altersgruppe	n	$\bar{x}$ ¹⁾	s_x ²⁾
		EHWZ (min)	(min)
1.-3. Jahr	23	53	$\pm 16,3$
4.-6. "	8	54	$\pm 8,5$
7.-11. "	11	56	$\pm 14,8$
Insges.	42	54	$\pm 14,5$

1) Mittelwerte der Halbwertzeiten 2) Standardabweichung

Die Halbwertzeiten der drei Altersgruppen liegen im gleichen Bereich. Das geht schon aus der Betrachtung der Mittelwerte der Halbwertzeiten und ihrer Standardabweichungen hervor. Man darf hier deshalb auf weitere statistische Berechnungen verzichten.

3. 2. Eliminationshalbwertzeit von L-Tryptophan in Abhängigkeit von Dosis und Zeit

3. 2. 1. Normalkollektiv

Tab.2 enthält die Ergebnisse der L-Tryptophan-Halbwertzeiten des Normalkollektivs. Es handelt sich um Doppeluntersuchungen, die in f ü n f - t ä g i g e m A b s t a n d vorgenommen wurden.

Tab.2

Halbwertzeiten bei i.v. L-Tryptophan-Belastungsuntersuchungen in einem zeitlichen Abstand von fünf Tagen (Normalkollektiv)

Kind	1.Unters.	2.Unters.	Verhältniszahl ¹⁾
	EHWZ	EHWZ	
	min	min	
1	43	39	0,91
2	107	107	1,00
3	44	47	1,07
4	42	36	0,86
5	50	45	0,90
6	60	60	1,00
7	39	40	1,03
8	67	67	1,00
9	38	42	1,11

¹⁾ Die Verhältniszahl ergibt sich aus dem Quotienten der Halbwertzeiten, bezogen auf den Wert der 1.Untersuchung.

Die Schwankungen der Halbwertzeiten im zeitlichen Abstand von fünf Tagen sind also gering, die größte Differenz der Werte zweier Untersuchungen beträgt 14 Prozent.

3. 2. 2. Einfluß unterschiedlicher L-Tryptophan-Dosen auf die Eliminationshalbwertzeit von L-Tryptophan

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die Halbwertzeiten bei unterschiedlichen L - Tryptophan - Dosen in einem Abstand von fünf Tagen verändern. Bei einer ersten Belastung wurden deshalb bei jeweils demselben

Kind 25 mg pro kg, bei einer zweiten Belastung 50 mg pro kg L-Tryptophan injiziert. Es ergab sich eine Differenz der Halbwertszeiten von zehn Prozent, bezogen auf die Halbwertszeit der ersten Belastung.

3. 3. Einfluß von Phenobarbital auf die Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan

3. 3. 1. Untersuchungen bei fünf-tägiger Phenobarbitalgabe (Phenobarbitalkollektiv I)

Nachdem sich herausstellte, daß sich bei L-Tryptophan-Belastungsuntersuchungen, die vor und nach fünf-tägiger Phenobarbitalgabe vorgenommen wurden, keine signifikanten Differenzen in der Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan ergaben, änderten wir unsere Versuchsbedingungen ab.

Wir fügten ein zwei-tägiges Intervall ohne Phenobarbitalgabe ein und nahmen erst dann die zweite L-Tryptophan-Belastung vor (Phenobarbitalkollektiv I).

Abb.2 zeigt den Kurvenverlauf vor und nach Phenobarbitalgabe.

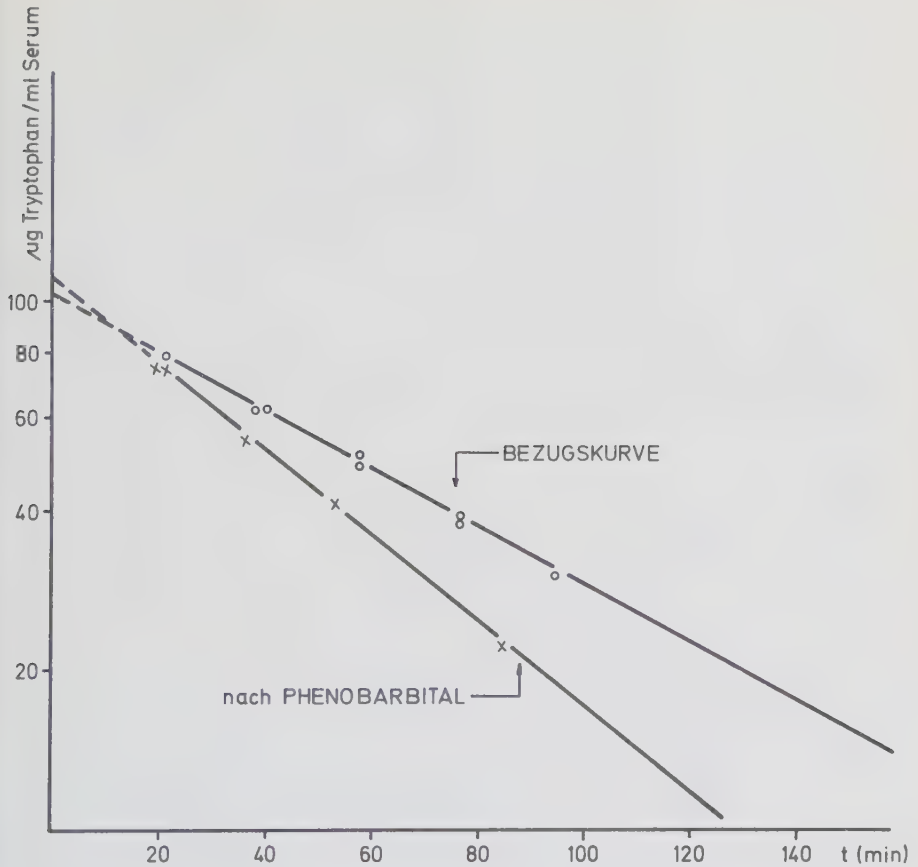


Abb.2: Kurvenverlauf vor und nach Phenobarbitalgabe bei einem achtjährigen Jungen (Phenobarbitalkollektiv)

U. SCH.♂, acht Jahre

30 kg Körpergewicht, 0,2g pro Tag Phenobarbital

75 ml einprozentige L-Tryptophan-Lösung i.v.

Wie Abb.2 zeigt ist der Kurvenverlauf bei üblicher L-Tryptophan-Belastung (Ausgangsuntersuchung) sowie unter Einfluß von Phenobarbital exponentiell. Auffallend ist jedoch der Abfall der Eliminationshalbwertszeit nach Phenobarbital in Bezug auf die Ausgangsuntersuchung.

Tab.3 zeigt die Ergebnisse dieser Versuchsreihe.

Tab.3 Phenobarbitalkollektiv I

Einfluß einer fünf-tägigen Phenobarbitalgabe mit zwei-tägigem Phenobarbital-freiem Intervall auf die EHWZ von L-Tryptophan

Kind Nr.	Ausgangsunters. EHWZ (min)	Unters.nach Phenobarbital EHWZ (min)	Verhältnis der Werte, bezogen auf Ausgangs- unters.
1	86	64	0,74
2	67	47	0,70
3	48	33	0,69
4	54	44	0,81
5	47	35	0,75
6	52	35	0,67
7	47	36	0,77
8	43	35	0,82
9	50	48	0,96
10	40	36	0,90
11	61	48	0,79
12	63	55	0,88
13	57	35	0,61
14	48	34	0,71

Aus Tab.3 geht der zum Teil erhebliche Abfall der Halbwertszeiten nach Phenobarbitalgabe hervor, durchschnittlich beträgt

die Abnahme 25 Prozent. Diese Abnahme ist wesentlich stärker, als die Schwankungen der Halbwertzeiten bei Doppeluntersuchungen (Normalkollektiv Tab.2).

Die Prüfung auf Signifikanz dieser Ergebnisse erfolgte nach zwei Methoden. Einmal wurden die Verhältniszahlen des Phenobarbitalkollektivs I mit denen des Normalkollektivs statistisch verglichen (Tab.4, Analyse 1)

Analyse 2 zeigt die Ergebnisse nach dem Prinzip der "paarweisen Zuordnung der Einzelwerte" (36). Dabei wurden die Halbwertzeiten vor und nach Phenobarbitalgabe d e s s e l b e n Kollektivs (Tab.3) einander paarweise zugeordnet.

Tab.4

Analyse 1 Vergleich zwischen Verhältniszahlen der EHWZ von Normalkollektiv (n=9) und Phenobarbitalkollektiv I (n=14)

Art der Unters.	Mittelwert der Verhältniszahlen mit Standardabw.		t ¹⁾	Überschreitungs- wahrscheinlichkeit
	Normalkollektiv	Phenobarbitalkollektiv I		
EHWZ	0,99 ± 0,06	0,77 ± 0,10	5,88	p < 0,001

Analyse 2 Phenobarbitalkollektiv I (n=14) Paarweise Zuordnung der Einzelwerte

Art der Unters.	Mittelwert der Differenzen	Standardabw.der Differenzen(!)	t	Überschreitungs- wahrscheinlichkeit
EHWZ	12,7	± 6,21	7,64	p < 0,001

¹⁾t - Verteilung (STUDENT)

Der Abfall der Halbwertzeit nach Phenobarbital ist also mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 Prozent deutlich signifikant, sowohl im Vergleich zum unbehandelten Kontrollkollektiv, als auch im Vergleich der paarweisen Einzelwerte desselben Kollektivs.

3. 3. 2. Untersuchungen bei sieben-tägiger Phenobarbitalgabe (Phenobarbitalkollektiv II)

Phenobarbital wurde hier über einen Zeitraum von sieben Tagen gegeben. Am Morgen nach der letzten Phenobarbitalgabe erfolgte die zweite L-Tryptophan-Belastung.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zeigt Tab.5

Tab.5 Phenobarbitalkollektiv II

Einfluß einer sieben-tägigen Phenobarbitalgabe auf die EHYZ von L-Tryptophan

Kind Nr.	Ausgangsunters. EHYZ (min)	Unters.nach Phenobarbital EHYZ (min)	Verhältniszahl der Werte, bezogen auf Ausgangsuntersuchg.
1	87	54	0,62
2	61	46	0,75
3	67	51	0,76
4	62	62	1,00
5	46	43	0,94

Auch hier zeigt sich ein Abfall der Halbwertszeit nach Phenobarbital, der durchschnittlich 19 Prozent unter den zugehörigen Bezugswerten liegt.

Die Ergebnisse zur Prüfung der Signifikanz zeigt Tab.6

Tab.6

Vergleich zwischen Verhältniszahlen der EHWZ von Normalkollektiv (n=9) und Phenobarbitalkollektiv II (n=5)

Art der Unters.	Mittelwert der Verhältniszahlen mit Streuung		t	Überschreitungswahrscheinlichkeit
	Normalkoll.	Phenobarbitalkollektiv II		
EHWZ	$0,99 \pm 0,06$	$0,81 \pm 0,17$	3,057	$p < 0,01$

Die Mittelwertdifferenzen sind also mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von weniger als ein Prozent gesichert. Damit ist auch die gefundene L-Tryptophan-Serumspiegelsenkung nach sieben-tägiger Phenobarbitalgabe signifikant.

3. 3. 3. Verlaufsuntersuchung über 15 Tage bei zehn-tägiger Phenobarbitalgabe

Ein neunjähriges Kind erhielt über fünf Tage 0,2 g Phenobarbital pro Tag. Nach zwei weiteren Tagen ohne Phenobarbitalgabe wurde am achten Tag die zweite L-Tryptophan-Beastungsuntersuchung durchgeführt. Während der folgenden

fünf Tage erhielt das Kind nur 0,1 g Phenobarbital pro Tag. Nach wiederum zwei Tagen freiem Intervall erfolgte am 15.Tag die dritte L-Tryptophan-Belastung.

Tab.7 zeigt die Ergebnisse.

Tab.7

EHWZ von L-Tryptophan nach fünf- und zehn-tägiger Pheno-
barbitalgabe

Zeitpunkt der Untersuchung	vor Phenobarbital- gabe	8.Tag	15.Tag
EHWZ (min)	86	64	51

Es ergab sich bei einer Ausgangs-Eliminationshalbwertszeit von 86 min eine Abnahme der Eliminationshalbwertszeit am achten Tag von 26 Prozent, am 15.Tag um weitere 21 Prozent auf 51 min, was einem Gesamtabfall von 41 Prozent entspricht.

3. 4. Einfluß von Phenobarbital auf Verteilungsvolumen,
Pool und Transfer von L-Tryptophan

3. 4. 1. Untersuchungen bei fünf-tägiger Phenobarbitalgabe
(Phenobarbitalkollektiv I)

Wir bestimmten zunächst den Distributionskoeffizienten, Pool und Transfer des N o r m a l k o l l e k t i v s ; die Ergebnisse sind in Tab.8 wiedergegeben. Die entsprechenden Werte nach fünf-tägiger Phenobarbitalgabe zeigt Tab.9

Tab.8

Distributionskoeffizient (Δ'), Pool und Transfer von
L-Tryptophan beim Normalkollektiv

a) L-Tryptophan-Belastung

b) L-Tryptophan-Belastung nach fünf Tagen

Kind Nr.	Δ' ml/g		Pool mg/kg		Transfer mg/kg h	
	a)	b)	a)	b)	a)	b)

1	0,255	0,219	2,55	2,19	2,46	2,34
2	0,377	0,338	3,39	3,38	1,32	1,31
3	0,291	0,368	2,33	2,94	2,22	2,59
4	0,291	0,343	2,91	2,06	2,87	2,37
5	0,278	0,284	2,22	1,42	1,85	1,31
6	0,230	0,240	3,00	2,88	2,08	2,00
7	0,195	0,216	2,34	2,16	2,50	2,24
8	0,235	0,260	3,05	3,12	1,89	1,94
9	0,306	0,303	2,14	3,03	2,34	3,00

Tab.9

Distributionskoeffizient (Δ'), Pool und Transfer von L-Tryptophan beim Phenobarbitalkollektiv I

a) L-Tryptophan-Belastung

b) L-Tryptophan-Belastung nach fünf-tägiger Phenobarbitalgabe

Kind Nr.	Δ' ml/g		Pool mg/kg		Transfer mg/kg n	
	a)	b)	a)	b)	a)	b)
1	0,272	0,256	3,21	3,59	1,55	2,33
2	0,263	0,243	3,14	2,43	1,95	2,14
3	0,273	0,240	2,19	2,40	1,89	3,02
4	0,240	0,202	3,13	2,62	2,40	2,47
5	0,272	0,231	1,36	2,30	1,20	2,73
6	0,231	0,212	2,08	1,69	1,67	2,01
7	0,242	0,207	2,66	2,69	2,39	3,07
8	0,235	0,307	2,82	3,08	2,69	3,66
9	0,260	0,272	3,12	2,40	2,57	2,07
10	0,278	0,201	3,61	1,80	3,74	2,05
11	0,284	0,250	4,26	3,00	2,90	2,60
12	0,237	0,233	2,84	2,80	1,87	2,11
13	0,240	0,204	2,87	1,83	2,09	2,17
14	0,225	0,250	2,25	1,75	1,95	2,14

Aus Tab.9 läßt sich entnehmen, daß der Distributionskoeffizient nach Applikation von Phenobarbital in der

Mehrzahl der Untersuchungsfälle abnimmt. Im Vergleich zum Normalkollektiv läßt sich dieser Abfall jedoch nicht statistisch sichern, wie aus Tab.10 hervorgeht.

Tab.10

Vergleich zwischen Verhältniszahlen des Distributionskoeffizienten von Phenobarbital Kollektiv I (n=14) und Normalkollektiv (n=9)

Art der Unters.	Mittelwert der Verhältniszahlen mit Standardabweichg.		t	Überschreitungs- wahrscheinlich- keit
	Normalkoll.	Phenobarbital- kollektiv		
Distributions- koeff.	1,05 $\pm$ 0,13	0,936 $\pm$ 0,14	1,95	p > 0,05

Auch in der Größe des P o o l s tritt nach Phenobarbital-
verabreichung keine signifikante Änderung ein (Tab.11).

Tab.11

Vergleich zwischen Verhältniszahlen des L-Tryptophan-Pool
von Phenobarbital Kollektiv I (n=14) und Normalkollektiv (n=9)

Art der Unters.	Mittelwert der Verhältniszahlen mit Standardabweichg.		t	Überschreitungs- wahrscheinlich- keit
	Normalkoll.	Phenobarbital- kollektiv		
Pool	0,975 $\pm$ 0,24	0,915 $\pm$ 0,29	0,514	p > 0,6

Wie aus Tab.9 weiterhin hervorgeht, nimmt der Transfer - außer bei Kind 9, 10 und 11 - unter Phenobarbitalgabe zu. Bei statistischer Auswertung ergibt sich für die Werte des Transfer eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 Prozent (Tab.12).

Tab.12

Vergleich zwischen Verhältniszahlen des Transfer von Phenobarbitalkollektiv I (n=14) und Normalkollektiv (n=9)

Art der Unters.	Mittelwert der Verhältnis- zahlen mit Standardabweichg. Normalkoll. Phenobarbital- kollektiv	t	Überschreitungs- wahrscheinlich- keit
Transfer	$0,98 \pm 0,17$; $1,21 \pm 0,41$	5,56	$p < 0,001$

Damit sind die Ergebnisse, nach denen sich der Transfer des L-Tryptophan unter Phenobarbitaleinfluß erhöht, in hohem Maße signifikant.

3. 4. 2. Untersuchungen bei sieben-tägiger Phenobarbitalgabe

Tab.13

Distributionskoeffizient, Pool und Transfer des Phenobarbitalkollektivs II (sieben-tägige Phenobarbitalgabe)

a) L-Tryptophan-Belastung

b) L-Tryptophan-Belastung nach sieben-tägiger Phenobarbitalgabe

Kind Nr.	Δ ml/g		Pool mg/kg		Transfer mg/kg h	
	a)	b)	a)	b)	a)	b)
1	0,278	0,278	3,33	3,61	1,59	2,78
2	0,236	0,241	2,36	2,41	1,61	2,18
3	0,230	0,230	2,52	2,30	1,58	1,87
4	0,231	0,236	3,47	2,83	2,32	1,90
5	0,266	0,208	2,39	1,67	2,16	1,61

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe entsprechen in etwa den erhaltenen Werten nach fünf-tägiger Phenobarbitalgabe (Tab.9). Weder der Distributionskoeffizient noch der Pool zeigen eine signifikante Änderung nach sieben Tagen Phenobarbitalgabe, im Gegensatz zum Transfer, der auch hier zunimmt (Tab.14).

Tab.14

Vergleich zwischen Verhältniszahlen des Transfer von Phenobarbitalkollektiv II (n=5) und Normalkollektiv (n=9)

Art der Unters.	Mittelwert der Verhältnis- zahlen mit Standardabweichg. Normalkoll. Phenobarbital- kollektiv		t	Überschreitungs- wahrscheinlich- keit
Transfer	0,98 ± 0,17	1,17 ± 0,41	2,668	p < 0,05

4. Diskussion

Die Eliminationskurve von L-Tryptophan bei intravenöser Belastung nimmt beim Säugling wie auch beim älteren Kind einen exponentiellen Verlauf.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan beträgt beim älteren gesunden Kind 55 Minuten mit einer Standardabweichung von 15 Prozent und ist damit geringer als beim Säugling, für den eine Eliminationshalbwertszeit von 80 Minuten angegeben wird (50). Der Unterschied ließe sich dadurch erklären, daß bei unseren Untersuchungen die Kinder 14 Stunden nüchtern blieben, während die Säuglinge eine reguläre Mahlzeit acht Stunden und eine Teemahlzeit vier Stunden vor Versuchsbeginn erhielten (50).

Die längere unspezifische "Stresswirkung" bei unserem Vorgehen könnte über eine vermehrte Glucocorticoidausscheidung eine Erhöhung der Aktivität der Tryptophan-pyrrolase zur Folge haben, die wiederum für einen schnelleren Abbau des L-Tryptophan verantwortlich wäre.

Im Tierversuch läßt sich ein solcher Effekt unter verschiedenen Stressbedingungen nachweisen (28,49). Bei hungernden Kaninchen fanden ROSENTHAL et al. (44) nach 18 Stunden eine Erhöhung der spezifischen Aktivität der Leber-Tryptophan-pyrrolase bis zu 600 Prozent im Vergleich zu Kontrolltieren. Über quantitative Unterschiede in der Bindung des L-Tryptophan an Albumin beim Säugling und beim älteren Kind, die sich theoretisch ebenfalls auf die Eliminationshalbwertszeit von

L-Tryptophan auswirken könnten, liegen keine Untersuchungen vor.

Auch Unterschiede in der Höhe der Enzymaktivitäten beim Säugling und beim älteren Kind könnten die Eliminationshalbwertszeit für L-Tryptophan beeinflussen.

Es ist bekannt, daß neugeborene Tiere einen Mangel an mikrosomalen pharmakaabbauenden Enzymen besitzen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Aktivität dieser Enzyme jedoch rasch zu und erreicht z.B. beim Meerschweinchen 20 Tage nach Geburt die gleiche Höhe wie beim erwachsenen Tier (15,22,24).

Auch beim Neugeborenen nimmt z.B. die anfänglich erniedrigte Aktivität der Glucuronyltransferase innerhalb weniger Tage nach Geburt zu (2,20,45).

Ob diese verminderten Enzymaktivitäten auch bei über vier Monate alten Säuglingen bestehen und ob sie sich auch auf den Aminosäuren-Stoffwechsel erstrecken, ist nicht bekannt.

Da aber i n n e r h a l b der untersuchten Altersklassen weder beim Säuglingskollektiv (vierter bis zwölfter Monat) (50) noch beim Kinderkollektiv (erstes bis elftes Lebensjahr) ein signifikanter Unterschied in der Eliminationshalbwertszeit für L-Tryptophan besteht, darf man annehmen, daß der Unterschied der EHWZ der b e i d e n Kollektive nicht auf einer altersabhängigen Enzymaktivität für tryptophanabbauende Enzyme beruht.

Phenobarbital führt zu einer Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan. Dabei ändert sich der exponentielle Kurvenverlauf nicht. Auch wird durch Phenobarbital weder der Distributionskoeffizient noch der Pool des L-Tryptophan beeinflusst. Die Zunahme des Transfer nach Phenobarbital kann daher nur durch den Abfall der Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan bedingt sein.

Der Elimination des L-Tryptophan liegen folgende Prozesse zugrunde, die theoretisch durch Phenobarbital beeinflusst werden könnten:

- a) Ausscheidung des L-Tryptophan
- b) Aufnahme von L-Tryptophan in den Aminosäuren-Pool der Organe
- c) Einbau des L-Tryptophan in Proteine
- d) Abbau des L-Tryptophan

zu a) Die bei intravenöser L-Tryptophan-Belastung mit dem Harn ausgeschiedene Menge beträgt maximal vier Prozent der injizierten L-Tryptophan-Dosis, ist also irrelevant (50). Eine erhöhte L-Tryptophan Ausscheidung nach Phenobarbital ist nach den vorliegenden Tierversuchen (1,40,54) nicht zu erwarten und konnte auch durch Kontrollen im Harn der Kinder ausgeschlossen werden.

Für unsere Untersuchungen über die Wirkung von L-Tryptophan sind vor allem wahrscheinlich drei aus Tierversuchen bekannte Effekte des Phenobarbital von Bedeutung: die erhöhte Aufnahme von Aminosäuren in die Mikrosomen (23,25,26), die Zunahme der Protein-

s y n t h e s e der Leber (9,10,47) und die I n d u k -
t i o n m i k r o s o m a l e r u n d c y t o p l a s -
m a t i s c h e r E n z y m e (18,39,46).

zu b) Die L-(^{14}C)-Phenylalanin-Aufnahme durch die Mikrosomen
bei Ratten i n v i t r o nimmt nach dreitägiger Phenobar-
bitalgabe (80 mg pro kg Körpergewicht je Tag) i n v i v o
bis zu 300 Prozent zu (23).

Ähnliche Ergebnisse fand KATO (26) für ^{14}C markiertes
L-Arginin, L-Leucin, L-Lysin, L-Phenylalanin und L-Valin.
Wenn auch Untersuchungen über den L-Tryptophan-Einbau in
Mikrosomen fehlen, wird man ein entsprechendes Verhalten für
L-Tryptophan erwarten dürfen.

zu c) Die mit der erhöhten Aufnahme von Aminosäuren in die
Mikrosomen einhergehende Zunahme des mikrosomalen Proteins
beträgt bei Mäusen 40 Stunden nach Phenobarbitalgabe 35 Pro-
zent (25), nach längerer Applikation von Phenobarbital bis
zu 50 Prozent der unbehandelten Kontrollen (47). Darüber-
hinaus bewirkt Phenobarbital eine Proliferation der
"smooth membranes" des endoplasmatischen Retikulums und
eine Zunahme des Volumens der Leberzelle (42).

Für das Leberfrischgewicht fand KUNZ im Tierversuch (Maus)
durch nicht toxische Phenobarbitaldosen eine Zunahme von
20 - 100 Prozent (33).

Diese Vergrößerung der Leber beruht nicht auf Ödemen oder
Verfettung, sondern geht mit einer quantitativ gleichlaufen-
den Synthese von Protein und Nucleinsäuren einher (32).

Die Zunahme des gesamten mikrosomalen Proteins bei Mäusen, die mit Phenobarbital behandelt wurden, ist aber nach SHUSTER und JICK nicht nur Folge einer vermehrten Proteinsyntheserate sondern auch das Ergebnis einer v e r m i n d e r t e n A b b a u r a t e (47)

zu d) Gleichlaufend mit dem gesteigerten Aminosäureneinbau und der unspezifischen Erhöhung des Eiweißgehaltes der Leber führt Phenobarbital zu einer Induktion vor allem mikrosomaler Enzyme (NADPH-cytochrom c reductase, Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase, Cytochrom P 450), aber auch cytoplasmatischer und mitochondrialer Enzyme wie der Tryptophan-pyrrolase, der δ -Aminolävulinsäuresynthetase und der Dopadecarboxylase (14,18,31,35,38,39,46).

Da also Phenobarbital die Tryptophan-pyrrolase induziert, wie Tierversuche zeigen, wird man die beschleunigte Elimination von L-Tryptophan aus dem Serum vor allem auch auf diese s p e z i f i s c h e Wirkung von Phenobarbital auf den L-Tryptophanabbau zurückführen müssen. Ob die Induktion über eine vermehrte Synthese von Enzymeiweiß oder über eine Aktivierung durch Bereitstellung des Häm als Coenzym auf dem Wege über die δ -Aminolävulinsäuresynthetase-Induktion verläuft, kann noch nicht entschieden werden.

Die Induktion ist nach Untersuchungen von REMMER dosisabhängig (41). Da wir mit unserer Dosierung von maximal zehn mg Phenobarbital pro kg Körpergewicht und Tag wesentlich unter der bei Tierversuchen üblichen Dosis von

80 - 200 mg pro kg und Tag liegen, sind von vornherein keine extremen Änderungen der Eliminationshalbwertszeit für L-Tryptophan zu erwarten.

Wahrscheinlich ergibt sich auf Grund unserer geringen Dosierung nach fünf Tagen noch keine signifikante Änderung der Eliminationshalbwertszeit für L-Tryptophan. Deshalb erweiterten wir die Versuchsdauer in Anlehnung an Tierversuche von PALM et al. (39) um zwei Tage und erreichten nach sieben Tagen Versuchsdauer (Kollektiv I und II) einen signifikanten Abfall der Eliminationshalbwertszeit für L-Tryptophan im Serum.

Durch die lange Halbwertszeit des Phenobarbital von drei bis sechs Tagen (3,4) nimmt die Eliminationshalbwertszeit für L-Tryptophan nach 15tägiger Versuchsdauer durch Kumulation des Phenobarbital im Organismus erwartungsgemäß noch weiter ab.

Als wichtigstes Ergebnis unserer Versuche erscheint uns somit die Tatsache, daß schon therapeutisch übliche Dosen von Phenobarbital neben der gewünschten Sedierung eine Änderung im L-Tryptophan-Stoffwechsel des Kindes verursachen.

In welchem Ausmaße die zwei Vorgänge - Zunahme des mikrosomalen Proteins, sowie erhöhter Abbau des L-Tryptophan durch Induktion abbauender Enzyme- den L-Tryptophan-Blutspiegel beeinflussen, darüber kann unsere Eliminationskurve keinen Aufschluß geben, da sie lediglich ein "summarisches" Bild verschiedener Stoffwechselvorgänge darstellt.

Daß Phenobarbital im Tierversuch z.B. die Leber-Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase-Aktivität durch Enzyminduktion erhöhen kann, zeigen Untersuchungen von CATZ und YAFFE (5). Phenobarbitalbehandlung von Neugeborenen mit Ikterus neonatorum und metabolischer Hyperbilirubinämie führt zu einer Senkung des Serumbilirubinspiegels, die wahrscheinlich auf einer Aktivitätserhöhung der Leber-Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase beruht (30,36,51,52).

CRIGLER und GOLD finden bei einem Kind mit Crigler-Najjar Syndrom (kongenitaler familiärer nichthämolytischer Ikterus) nach Phenobarbitalgabe einen auffallenden Abfall der Serumbilirubinkonzentration (11).

YAFFE et al. berichten von einem ähnlichen Erfolg bei einem Kind mit kongenitalem Ikterus (unkonjugiertes Bilirubin), bei dem sie durch Phenobarbital die Glucuronidierung in der Leber stimulieren konnten (55).

In Analogie zu diesen Versuchen und unseren Ergebnissen wäre Phenobarbital damit als Induktor bei Erniedrigung von Enzymaktivitäten infolge "Unreife" kindlicher Organe oder bei nicht voll ausgeprägten Fällen von "inborn errors of metabolism" denkbar.

5. Zusammenfassung

1. Die nach intravenöser Belastung mit L-Tryptophan erhaltenen Eliminationskurven verlaufen bei Kindern der untersuchten Altersklassen exponentiell.
- 2.) Die Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan beträgt im Mittel 55 Minuten. Signifikante Abweichungen von diesem Wert bestehen bei den einzelnen Altersgruppen nicht.
- 3.) Der exponentielle Verlauf der Eliminationskurve von L-Tryptophan wird durch Phenobarbital nicht beeinflusst.
- 4.) Phenobarbital bewirkt bei fünf-tägiger Versuchsdauer noch keine signifikante Änderung der Eliminationshalbwertszeit von L-Tryptophan.
- 5.) Sieben-tägige Versuchsdauer führt jedoch zu signifikanter Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit des L-Tryptophan; dabei nimmt der Transfer von L-Tryptophan zu, während der Pool und Distributionskoeffizient nicht beeinflusst werden.
- 6.) Als Ursache für die Änderung der Kinetik von L-Tryptophan unter Einfluß von Phenobarbital werden die Induktion der Tryptophan-pyrrolase und der Einbau der Aminosäure in Lebereiweiß als unspezifische Wirkung von Phenobarbital diskutiert.
Die therapeutische Anwendung dieses Phenobarbital-effektes wird erwogen.

2. Literatur

1. BLAKE, W.: Some effects of phenobarbital anesthesia on venal hemodynamics, water and electrolyte excretion in the dog.
Amer.J.Physiol. 180, 167 (1955)
2. BROWN, A.K., W.W.ZUELZER and H.H.BURNETT: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system.
J.clin.Invest. 37, 332 (1958)
3. BUTLER, T.C.: The rate of penetration of barbituric acid derivatives into the brain.
J.Pharmacol.exp.Ther. 100, 219 (1950)
4. BUTLER, T.C., C.MAHAFFEE u. W.J.WADDELL: Phenobarbital: studies of elimination, accumulation, tolerance, and dosage schedules.
J.Pharmacol.exp.Ther. 111, 425 (1954)
5. CATZ, C., S.J.YAFFE: Pharmacological modification of bilirubin conjugation in the newborn.
Am.J.Dis.Child. 104, 516 (1962)
6. CIVEN, M. and W.E.KNOX: The independence of hydrocortisone and tryptophan inductions of tryptophan-pyrrolase.
J.biol.Chem. 234, 1787 (1959)
7. CONNEY, A.H. and J.J.BURNS: Stimulatory effect of foreign compounds on ascorbic acid biosynthesis and on drug-metabolizing enzymes.
Nature(Lond.) 184, 363 (1959)
8. CONNEY, A.H., N.TROUSOF and J.H.BURNS: The metabolic fate of zoxazolamine (flexin) in man.
J.Pharmacol.exp.Ther. 128, 333 (1960)

9. CONNEY, A.H., C.DAVISON, R.GASTEL and J.J.BURNS: Adaptive increases in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. *J.Pharmacol.exp.Ther.* 130, 1 (1960)
10. CONNEY, A.H. and J.J.BURNS: Factors influencing drug metabolism. *Advances Pharmacol.* 1, 36 (1962)
11. CRIGLER, J.F. and N.GOLD: Sodium phenobarbital-induced decrease in serum bilirubin in an infant with congenital nonhemolytic jaundice and kernicterus. *J.clin.Invest.* 45, 998 (1966)
12. DOST, F.H.: Turnover und Transfer. *Acta paediat.Acad.Sci.hung.* 5, 161 (1964)
13. DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme Verlag Stuttgart, 2.Aufl. 1968
14. ERNST R, L. and S.ORRENIUS: Substrate-induced synthesis of the hydroxylating enzyme system of liver microsomes. *Fed.Proc.* 24, 1190 (1965)
15. FOUTS, J.R. and R.H.ADAMSON: Drug metabolism in the newborn rabbit. *Science* 129, 897 (1959)
16. GHOLSON, R.K., L.M.HENDERSON, G.A.MOURKIDES, R.J.HILL and R.E.KOEPPE: The metabolism of DL-tryptophan- α -C¹⁴ by the rat. *J.biol.Chem.* 234, 96 (1959)
17. GHOLSON, R.K., D.R.RAO and L.M.HENDERSON: The metabolism of DL-tryptophan- α -C¹⁴ by the rat. *J.biol.Chem.* 230, 179 (1958)
18. GILETTE, J.R. and C.E.GRAM: Cytochrome P-450 reduction in liver microsomes and its relationship to drug metabolism. In GILETTE, J.R., A.H.CONNEY, G.I.COSMIDES, R.W.ESTABROOK, I.R.FOUTS and G.I.MANNERING: Microsomes and drug oxidations. Academy press, New York-London, 1969

19. HENDERSON, L.M. and L.V. HANKES: The metabolism of DL-Tryptophan-3a, 7a, 7-C¹⁴ and DL-tryptophan- α -C¹⁴ in the rat.
J. biol. Chem. 222, 1069 (1956)
20. INSCOE, J.K. and J.AXELROD: Some factors affecting glucuronide formation in vitro.
J.Pharmacol.exp.Ther. 129, 128 (1960)
21. JICK, H. and L.SHUSTER: The turnover of microsomal reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome c reductase in the livers of mice treated with phenobarbital.
J. biol. Chem. 241, 5366 (1966)
22. JONDORF, W.R., R.P.MAICKEL and B.B.BRODIE: Inability of newborn mice and guinea pigs to metabolize drugs.
Biochem.Pharmacol. 1, 352 (1958)
23. JONDORF, W.R., D.C.SIMON and M.AVNIMELECH: The stimulation of amino acid incorporation in a mammalian system with phenobarbital, 3-methylcholantrene and cycloheximide.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 22, 644 (1966)
24. KATO, R., P.VASSANELLI, G.FRONTINO and E.CHIESARA: Variation in the activity of liver microsomal drug-metabolizing enzymes in rats in relation to the age.
Biochem. Pharmacol. 13, 1037 (1964)
25. KATO, R., L.LOEB and H.V.GELBOIN: Microsome-specific stimulation by phenobarbital of amino acid incorporation in vivo.
Biochem. Pharmacol. 14, 1164 (1965)
26. KATO, R., W.R.JONDORF, L.A.LOEB, T.BENT and H.V.GELBOIN: Studies on the mechanism of drug-induced microsomal enzyme activities.
Mol. Pharmacol. 2, 171 (1966)

27. KNOX, W.E. and A.H.MEHLER: The conversion of tryptophan to kynurenine in liver.
J. biol. Chem. 187, 419 (1950)
28. KNOX, W.E. and A.H.MEHLER: The adaptive increase of the tryptophan peroxidase-oxidase system of the liver.
Science 113, 237 (1951)
29. KNOX, W.E. and V.H.AUERBACH: The hormonal control of tryptophan peroxidase in the rat.
J. biol. Chem. 214, 305 (1955)
30. KREEK, M.J. and M.H.SLEISENEGER: Reduction of serum-unconjugated bilirubin with phenobarbitone in adult congenital nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinaemie.
Lancet 2, 73 (1968)
31. KRÖNER, H., B.GUTENBERGER, S.HOLLMANN und W.STAIB: Akute Barbitatalwirkungen auf den Protein- und Nucleinsäurestoffwechsel der Rattenleber.
Z. klin. Chem. 7, 8 (1969)
32. KUNZ, H.W.: Biochemische Analysen der durch Pharmaka induzierten Lebervergrößerung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 247, 369 (1964)
33. KUNZ, W., G.SCHAUDE, W.SCHMID und M.SIESS: Lebervergrößerung durch Fremdstoffe.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 254, 470 (1966)
34. KUNZ, W., U.GEIBEL und W.SCHULZ: Synthese und Umsatz der nucleinsäuren während der Lebervergrößerung durch chronische Fremdstoffeinwirkung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 257, 298 (1967)

35. MARVER, H.S.: The role of heme in the synthesis and repression of microsomal protein. In GILETTE, J.R., A.H.CONNEY, G.I.COSMIDES, R.W.ESTABROOK, I.R.FOUTS and G.I.MANNERING: Microsomes and drug oxidations. Academy press, New York-London, 1969
36. McMULLIN, G.P.: Phenobarbitone and neonatal jaundice. Lancet 2, 978 (1968)
37. MORAN, J.F. and T.L.SOURKES: Induction of tryptophan pyrrolase by α - methyltryptophan and its metabolic significance in vivo. J.biol. Chem. 238, 3006 (1963)
38. ORRENIUS, S. and L.ERNSTER: Phenobarbital-induced synthesis of the oxidative demethylating enzymes of rat liver microsomes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 16, 60 (1964)
39. PALM, D., C.ERNZERHOFF und P.HOLTZ: Über die Stimulierbarkeit der Dopadecarboxylase und anderer cytoplasmatischer Leberenzyme durch Induktoren von Mikrosomenfermenten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 258, 352 (1967)
40. PAPPER, S., J.L.BELSKY, K.H.BLEIFER, L.SAXON and W.P.SMITH: Effect of meperidine and secobarbital upon renal excretion of water and solute in man. J. Lab. clin. Med. 56, 727 (1960)
41. REMMER, H.: Hydrolyse und Oxydation von Pharmaka in verschiedenen Fraktionen der Lebermikrosomen. Arch. exp. Path. Pharmak. 235, 279 (1959)
42. REMMER, H. and H.J.MERKER: Effect of drugs on the formation of smooth endoplasmic reticulum and drug-metabolizing enzymes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 123, 79 (1965)

43. REMMER, H., J.SCHENKMAN, R.W.ESTABROOK, H.SASAME,
I.GILETTE, S.NARASIMHULU, D.Y.COOPER and
O.ROSENTHAL: Drug interaction with hepatic
microsomal cytochrome.
Mol.Pharmacol. 2, 187 (1966)
44. ROSENTHAL, H.L., B.M.BARACK and I.HAESSER: Liver tryptophan pyrrolase activity in fed and starved female rabbits.
Proc. Soc. exp. Biol.(N.Y.) 117, 222 (1964)
45. SCHMID, R., S.BUCKINGHAM, G.A.MENDILLA and L.HAMMAKER:
Bilirubin metabolism in the foetus.
Nature (Lond.) 183, 1823 (1959)
46. SCHMID, R., H.S.MARUER and L.HAMMAKER: Enhanced formation of rapidly labeled bilirubin by phenobarbital: hepatic microsomal cytochromes as a possible source.
Biochem. biophys. Res. Commun. 24, 319 (1966)
47. SHUSTER, L. and H.JICK: The turnover of microsomal protein in the livers of phenobarbital-treated mice.
J. biol. Chem. 241, 5361 (1966)
48. SPIES, J.R. and D.C.CHAMBERS: Chemical determination of tryptophan.
Analytic. Chem. 20, 30 (1948)
49. THOMSON, J.F. and E.T.MIKUTA: Effect of total body X-irradiation on the tryptophan peroxidase activity of rat liver.
Proc. Soc. exp. Biol.(N.Y.) 85, 29 (1954)
50. TOLCKMITT, W.: Untersuchungen zur Kinetik des Umsatzes von L-Tryptophan beim Säugling.
Gießen (1967) Habilitationsschrift
51. TROLLE, D.: Phenobarbitone and neonatal icterus.
Lancet 1, 251 (1968)

52. TROLLE, D.: Decrease of total serum-bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment.
Lancet 2, 705 (1968)
53. ZIEGLER, E.: Grundriß der biologischen Statistik,
VEB G.Fischer Verlag Jena, 4.Aufl.1961
54. WEST, C.D. and R.M.KELLER: Effect of Pentobarbital and chloralose anesthesia on renal function during solute diuresis in the dog
Amer. J. Physiol. 180, 167 (1955)
55. YAFFE, S.J., G.LEVY, T.MATSUZAWA and T.BALIAH: Enhancement of glucuronide-conjugation capacity in anhyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital.
New Engl. J. Med. 275, 1461 (1968)

Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Tolckmitt danke ich herzlich für die Anregung zur Bearbeitung dieses Themas, sowie für seine Hilfe und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. F.H. Dost für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, sowie den Mitarbeitern der Kinderklinik.

Lebenslauf

Ich wurde am 23.März 1945 als Sohn des Dr.Friedrich Schmidt und seiner Ehefrau Annette, geb.Sailer in Rödgen/Gießen geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich im Frühjahr 1955 in die Herderschule Gießen (Gymnasium für Jungen) ein. In der Oberstufe wählte ich den neusprachlichen Zweig und legte am 17.Februar 1964 an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Seit Herbst 1964 war ich an der medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen eingeschrieben. Im Wintersemester 1967/68 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck.

Am 19. Januar 1971 legte ich in Gießen die ärztliche Prüfung ab.

